

# Czy wpływ leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny na insulinooporność wiąże się z polimorfizmem insercyjno-delecyjnym genu *ACE*?

Does treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor influence on insulin resistance connect with *ACE* gene insertion/deletion polymorphism?

## Summary

**Background** Hiperinsulinemia and insulin resistance often observed in patients with hypertension are connected with elevated cardiovascular risk. DD genotype of insertion/deletion (I/D) polymorphism of *ACE* gene is also known for similar properties. The aim of the study was to determine and compare insulin resistance in patients with mild or moderate essential hypertension before and after 8 week period of treatment with ACE inhibitor according to I/D polymorphism of *ACE* gene.

**Material and methods** The study comprised 64 patients with mild-to-moderate essential hypertension (41 male and 23 female) without coexisting illness. The mean age of study group was  $40.48 \pm 16.39$  years. Before treatment the blood samples for laboratory investigation and genetic analysis (polymerase chain reaction) were taken. Then patients received 4 mg perindopril once a day. After 4 weeks patients with poor blood pressure control received doubled dose of perindopril. Before treatment, after 4 weeks and after 8 weeks of treatment with ACE-I the blood pressure measurement with traditional method and ABPM were performed. After 8 weeks of treatment with ACE inhibitor further blood samples for laboratory investigation were taken.

**Results** The *ACE* genotype distribution was: II —  $n = 17$  (27%), ID —  $n = 29$  (45%), DD —  $n = 18$  (28%). Any significant changes in insulin resistance after 8 weeks of

treatment with ACE-I were not observed. But there is a negative correlation between insulin resistance before treatment and reduction of blood pressure in ABPM.

**Conclusions** Insulin resistance is independent on I/D polymorphism of *ACE* gene and does not change significantly after 2 months of treatment with perindopril. There is a negative correlation between basal insulin resistance and reduction of blood pressure in ABPM.

**key words:** hypertension, insertion/deletion polymorphism, *ACE* gene, insulin resistance

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 5, pages 299–311.*

## Wstęp

Insulinooporność to stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe, pomimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy krwi. Zjawisko to występuje u osób chorych na cukrzycę typu 2, osób z nadwagą i otyłością, a także u chorych na nadciśnienie tętnicze [1].

U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym zjawisko insulinooporności dotyczy przede wszystkim mięśni szkieletowych. Dochodzi tutaj do upośledzonego działania insuliny, co sprawia, że przenikanie glukozy z surowicy do wnętrza komórek jest utrudnione. Przed hiperglikemią chroni wzrost stężenia insuliny w surowicy krwi, lecz sprawia on, że insulinooporność w nadciśnieniu tętniczym wiąże się z hiperinsulinemią. Niektórzy badacze przyczyn insulinooporności w nadciśnieniu pier-

Adres do korespondencji: dr n. med. Karolina Niklas  
Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej  
ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań  
tel.: 61 854 72 10, faks: 61 854 72 12

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428-5851

wotnym upatrują w zmniejszonej ilości insuliny dopływającej do receptorów komórek mięśniowych, gdyż wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszona jest gęstość siatki naczyń włosowatych zaopatrujących tkankę mięśniową [2]. Insulinooporność może być też związana z defektem samego receptora dla insuliny [3].

Hiperinsulinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka wieńcowego. Insulina pobudza układ współczulny, powodując przyspieszenie czynności serca, wzrost oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego. Ponadto koreluje ona dodatkowo z mikroalbuminurią. Zwiększa też retencję sodu w nerkach, co prowadzi do wzrostu objętości krwi krążącej. Insulina jest także czynnikiem mitogennym — powoduje proliferację mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Oprócz tego zwiększa stężenie endoteliny, co wykazano zarówno w hodowli komórkowej, jak i w badaniach klinicznych [4–7].

W związku z hiperinsulinemią należy wspomnieć o inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Powodują one hamowanie retencji sodu w nerkach, do której prowadzi insulina [8]. Zastosowanie leków blokujących powstawanie angiotensyny II jest korzystne również dlatego, iż wykazano, że insulina powoduje wzrost ekspresji receptora AT<sub>1</sub> w naczyniach krwionośnych. [9]. Część prac potwierdza też, że podawanie ACE-I poprawia wrażliwość na insulinę zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u chorych na nadciśnienie, niemniej zagadnienie to znajduje się ciągle w obszarze badań, gdyż są dostępne również prace, których autorzy nie znajdują takiego związku [10–13].

Autorzy niektórych prac sugerują, że powstanie insulinooporności może mieć związek z polimorfizmem genu *ACE*. Zwłaszcza że stwierdzono występowanie insulinooporności u zdrowych krewnych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [14]. Również wpływ leczenia ACE-I na insulinooporność wskazuje na możliwy związek między układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin angiotensin aldosterone system*) a działaniem insuliny. Uzyskane do tej pory wyniki są rozbieżne i wymagają dalszych badań [15–18]. Podobnie nie wiadomo, czy istnieje związek pomiędzy zmniejszeniem insulinooporności w nadciśnieniu tętniczym po leczeniu ACE-I a polimorfizmem genu dla ACE.

Celem niniejszej pracy było zatem oznaczenie i porównanie insulinooporności u badanych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym przed i po leczeniu ACE-I, z uwzględnieniem insercyjno/delecyjnego (I/D) polimorfizmu genu *ACE* oraz ocena wpływu stopnia insulinooporności na efektywność leczenia hipotensyjnego.

## Materiał i metody

W badaniach uczestniczyły 64 osoby, 41 mężczyzn i 23 kobiety z rozpoznaniem pierwotnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym (wg kryteriów *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* [ESH/ESC] z 2003 roku [19]), do tej pory nieleczone lub leczone jednym lekiem hipotensyjnym, w wieku 18–70 lat. Średni wiek chorych wynosił  $40,48 \pm 16,39$  roku. Do kryteriów wyłączenia z badania należały: nadciśnienie tętnicze wtórne, choroby współistniejące (kardiomiopatie i wady zastawkowe, niewydolność krążenia, choroby hematologiczne, nowotwory złośliwe, choroby psychiczne), przebyty zawał serca, przebyty udar mózgu, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, ciąża. Przed przystąpieniem do udziału w badaniach pacjenci zostali poinformowani o ich przebiegu i wyrazili na nie pisemną świadomą zgodę. Plan badania przed rozpoczęciem został przedstawiony niezależnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu i przez nią zaaprobowany.

Badanie trwało 8–10 tygodni i zostało podzielone na 3 okresy. W 1. okresie, trwającym 2 tygodnie, pacjenci pozostawali bez leków hipotensyjnych (okres *wash-out*); nie dotyczył on chorych, którzy do tej pory nie byli leczeni. Okres 2. trwał 4 tygodnie, w tym czasie pacjenci otrzymywali perindopril w dawce 4 mg/dobę. Okres 3. — kolejne 4 tygodnie, w czasie których pacjenci z niezadowolającą kontrolą ciśnienia tętniczego otrzymywali zwiększoną dawkę perindoprilu (8 mg/d.) pozostali przyjmowali lek jak poprzednio. Ze względów praktycznych przyjęto możliwość odchylenia długości poszczególnych faz leczenia o  $\pm 3$  dni.

Wizyta rozpoczynająca właściwe badanie, po okresie 2 tygodni *wash-out*, obejmowała: zebranie szczegółowego wywiadu, przeprowadzenie badania przedmiotowego, wykonanie pomiaru masy ciała, wzrostu, obwodu talii, brzucha oraz ramion, pomiar ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną, 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*), pobranie krwi do badań biochemicznych i genetycznych; rozpoczynano również leczenie hipotensyjne perindoprilem w dobowej dawce 4 mg. Po 4 tygodniach od włączenia leczenia wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną oraz ABPM. Pacjenci, którzy nie uzyskali zadowalającego poziomu ciśnienia tętniczego (w pomiarze tradycyjnym  $< 140/90$  mm Hg i/lub w ABPM wartość ciśnienia średniego z okresu aktywności dziennej  $< 135/85$  mm Hg) otrzymali dawkę leku zwiększoną do 8 mg/dobę. Na wizycie kończącej badanie (po 8 tyg. leczenia) wykonywano pomiar ciśnienia metodą tradycyjną oraz

ABPM, a także ponownie pobierano krew do oznaczeń biochemicznych.

Tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego wykonywany był sfigmomanometrem rtęciowym, zgodnie z zaleceniami ESH z 2003 roku [20]. Pomiar wykonywano 2-krotnie, z dokładnością do 2 mm Hg. Z otrzymanych wyników wyliczono średnią arytmetyczną.

Do ABPM używano aparatu SpaceLabs model 90207-30 firmy SpaceLabs Inc. Pomiar rozpoczynano między godziną 8.00 a 10.00. Za okres aktywności dziennej przyjęto godziny między 6.00 a 22.00, zaś godziny między 22.00 a 6.00 za okres snu. Pomiaru dokonywane były co 30 minut przez cały okres 24 godzin.

W celu oznaczenia polimorfizmu genu *ACE* DNA izolowano z 450  $\mu$ l krwi obwodowej, pobranej do próbki z kwasem etylenodiamino-tetraoctowym (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*), stosując detergentową metodę nieorganiczną, nieenzymatyczną [21]. Genotyp określano przy użyciu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) za pomocą dwóch starterów, które łączą się z odcinkami DNA otaczającymi insert w obrębie intronu 16: starter 1: (sens) 5'-CTG GAC ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' i starter 2: (antysens) 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'. Produkty PCR rozdzielano z użyciem elektroforezy w 2-procentowym żelu agarozowym (elektroforeza przy napięciu 80 V przez 60 min) i identyfikowano, stosując barwienie bromkiem etydyny. Wizualizacji dokonywano w świetle UV przy długości fali  $\lambda$  254 nm. Każda próbka zawierająca genotyp DD analizowana była 2-krotnie [22].

Badania biochemiczne wykonano przy użyciu analizatora Konelab 30i, w centralnym laboratorium Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu.

Stężenie insuliny oznaczane było metodą radioimmunologiczną (RIA) przy użyciu zestawu POLA-TOM. Oznaczenie wykonywano w ciągu 2 dni. Pierwszego dnia w oznakowanych próbkach umieszczano po 100  $\mu$ l standardów oraz badanych surowic (z wyjątkiem próbek TOTAL — próbek testowych do pomiaru aktywności). Następnie dodawano po 1 ml roztworu znacznika <sup>125</sup>I-Insulina. Zawartość dokładnie mieszano, a następnie inkubowano przez 18–20 godzin w temperaturze pokojowej, w ciemnym miejscu. Drugiego dnia opróżniano próbki (z wyjątkiem TOTAL), a następnie przepłukiwano 4 ml wody destylowanej. Pozostałą aktywność w próbkach mierzono przez minutę. Wyniki odczytywano z wykreślonej krzywej kalibracyjnej.

Oznaczenia wykonywano w Pracowni Medycyny Nuklearnej Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu.

Stężenie glukozy we krwi żyłnej oznaczano za pomocą analizatora ECA 2000, który pracuje według

zasady pomiaru metodą enzymatyczno-amprometryczną; określenie stężenia glukozy następuje przy użyciu biosensora enzymatycznego.

Insulinooporność wyliczono ze wzoru:

$$\frac{\text{insulina } [\mu\text{U/ml}] \times \text{glukoza } [\text{mmol/l}]}{22,5}$$

22,5

Wzór ten opisuje matematyczny model *Homeostatic Model Assessment* (HOMA) opracowany przez Matthews i wsp. [23].

W analizie statystycznej zastosowano metody parametryczne dla obserwowanych wartości ciśnień. W analizie stężeń insuliny i insulinooporności, z uwagi na ich bardzo znaczne odchylenie od normalności rozkładu, posłużono się metodami nieparametrycznymi. Dane przedstawiono jako średnią arytmetyczną wraz z pojedynczym odchyleniem standardowym lub medianę wraz z odchyleniem przeciętnym. Istotność różnic (median) szacowano za pomocą analizy wariancji, testu *t*-Studenta, testu Kruskala-Wallisa, oraz testu U Manna-Whitneya. Siłę zależności między zmiennymi wyrażano za pomocą współczynnika korelacji liniowej *r*-Pearsona lub jego nieparametrycznego odpowiednika *r*-Spearmana.

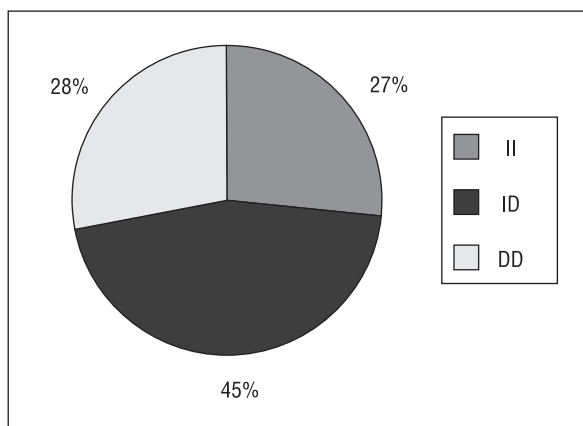
Jako kryterium istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ . W obliczeniach wykorzystano pakiet programów statystycznych CSS Statistica *v.* 6.0.

## Wyniki

W badaniu udział wzięło 64 pacjentów. Mając na uwadze polimorfizm I/D genu *ACE* chorych podzielono na 3 podgrupy: II ( $n = 17$ ), ID ( $n = 29$ ) oraz DD ( $n = 18$ ). Procentowy rozkład genotypów przedstawiono na rycinie 1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji zamieszczona została w tabeli I — nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami.

Średnie wartości parametrów związanych z gospodarką węglowodanową z uwzględnieniem wszystkich 64 badanych przedstawiono w tabeli II. W tabeli III przedstawiono dane dotyczące gospodarki węglowodanowej, jednak z wyłączeniem pacjentów, u których po doustnym obciążeniu 75 g glukozy stwierdzono nietolerancję glukozy lub cukrzycę.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi podgrupami w wartościach średnich badanych parametrów otrzymanych na czczo zarówno przed, jak i po leczeniu. Podobnie zmiany poszczególnych parametrów po leczeniu w stosunku do wartości wyjściowych nie osiągnęły znamienności statystycznej.



**Rycina 1.** Rozkład procentowy genotypów w badanej grupie  
**Figure 1.** The ACE genotype distribution in the study group

Zmiany insulinooporności po 8 tygodniach leczenia perindopilem przedstawiono na rycinie 2 (wszyscy badani) i rycinie 3 (po wykluczeniu osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą).

W przypadku oznaczenia glukozy 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy dla całej grupy badanej jej stężenie było najwyższe dla osób z genotypem DD i było ono istotnie statystycznie wyższe od stężenia glukozy u homozygot II ( $p = 0,031$ ). Wyniki dla podgrupy ID przyjmują wartości pośrednie. Po wykluczeniu z obliczeń osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą różnice te we wszystkich trzech podgrupach były nieistotne statystycznie. Wartość insulinooporności w 2 godziny po podaniu glukozy była istotnie statystycznie wyższa w grupie ID w porównaniu z dwiema pozostałymi w przypadku wszyst-

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna grupy badanej  
**Table I.** Clinical characteristic of the study group

	Cała grupa (n = 64)	II (n = 17)	ID (n = 29)	DD (n = 18)	
Wiek (lata)	40,48 ± 16,39	40,59 ± 16,33	38,55 ± 15,61	43,50 ± 18,08	NS
Czas trwania nadciśnienia (lata)	3,18 ± 3,5	3,57 ± 3,65	3,02 ± 4,09	3,05 ± 2,28	NS
Kobiety/Mężczyźni	23/41	6/11	10/19	7/11	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,42 ± 4,12	27,59 ± 3,66	28,15 ± 4,77	26,1 ± 3,17	NS
WHR [cm/cm]	0,88 ± 0,09	0,88 ± 0,1	0,89 ± 0,1	0,85 ± 0,06	NS
Palenie tytoniu (tak/nie)	17/47	2/15	8/21	7/11	NS
Wywiad rodzinny w kierunku NT (dodatni/ujemny)	52/12	14/3	21/8	17/1	NS
SBP początkowe [mm Hg]	152,76 ± 9,4	151,47 ± 7,91	152,78 ± 10,78	153,94 ± 8,6	NS
DBP początkowe [mm Hg]	93,01 ± 8,65	91,41 ± 5,18	93,95 ± 10,86	93 ± 7,35	NS

BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; WHR (waist to hip ratio) — współczynnik talia-biodra; NT — nadciśnienie tętnicze; SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie rozkurczowe

**Tabela II.** Średnie wartości parametrów gospodarki węglowodanowej z uwzględnieniem wszystkich badanych  
**Table II.** Mean values of glucose metabolism parameters for whole study group

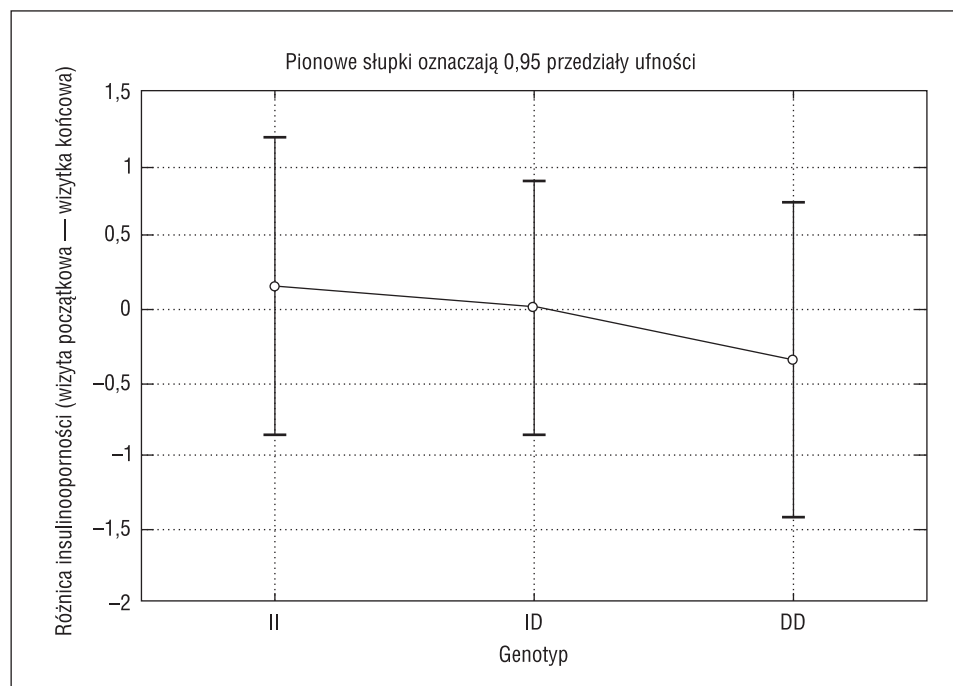
	Cała grupa (n = 64)	II (n = 17)	ID (n = 29)	DD (n = 18)
Glukoza_0 [mmol/l]	4,9 ± 0,81	4,75 ± 0,59	4,99 ± 0,8	4,91 ± 1
Glukoza_1 [mmol/l]	5,96 ± 2,47	5,25 ± 1,39 <sup>a</sup>	5,84 ± 2,17	6,82 ± 3,42 <sup>a</sup>
Glukoza_2 [mmol/l]	4,7 ± 0,7	4,54 ± 0,49	4,78 ± 0,84	4,77 ± 0,71
Insulina_0 [μIU/ml]	15,2 ± 9,7	15,2 ± 8,65	15,9 ± 9,9	14,08 ± 10,72
Insulina_1 [μIU/ml]	59,21 ± 61,66	50,61 ± 39,62	70,28 ± 81,38	49,50 ± 36,36
Insulina_2 [μIU/ml]	16,67 ± 8,59	15,17 ± 6,02	17,52 ± 8,74	17,08 ± 10,92
Insulinooporność_0	3,32 ± 2,18	3,24 ± 1,97	3,48 ± 2	3,13 ± 2,69
Insulinooporność_1	17,39 ± 21,52	12,82 ± 10,86 <sup>b</sup>	20,66 ± 28,19 <sup>b,c</sup>	16,43 ± 16,02 <sup>c</sup>
Insulinooporność_2	3,53 ± 2,13	3,09 ± 1,34	3,87 ± 2,57	3,5 ± 1,17

Glukoza\_0 — glukoza na czczo przed leczeniem; Glukoza\_1 — glukoza 2 h po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; Glukoza\_2 — glukoza na czczo po leczeniu; Insulina\_0 — insulina na czczo przed leczeniem; Insulina\_1 — insulina 2 h po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; Insulina\_2 — insulina na czczo po leczeniu; Insulinooporność\_0 — insulinooporność na czczo przed leczeniem; Insulinooporność\_1 — insulinooporność 2 h po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; Insulinooporność\_2 — insulinooporność na czczo po leczeniu;  
<sup>a</sup> $p = 0,031$ ; <sup>b</sup> $p = 0,016$ ; <sup>c</sup> $p = 0,007$

**Tabela III.** Średnie wartości parametrów gospodarki węglowodanowej z wyłączeniem osób z nietolerancją glukozy lub cukrzycą**Table III.** Mean values of glucose metabolism parameters excluding patients with glucose intolerance and diabetes

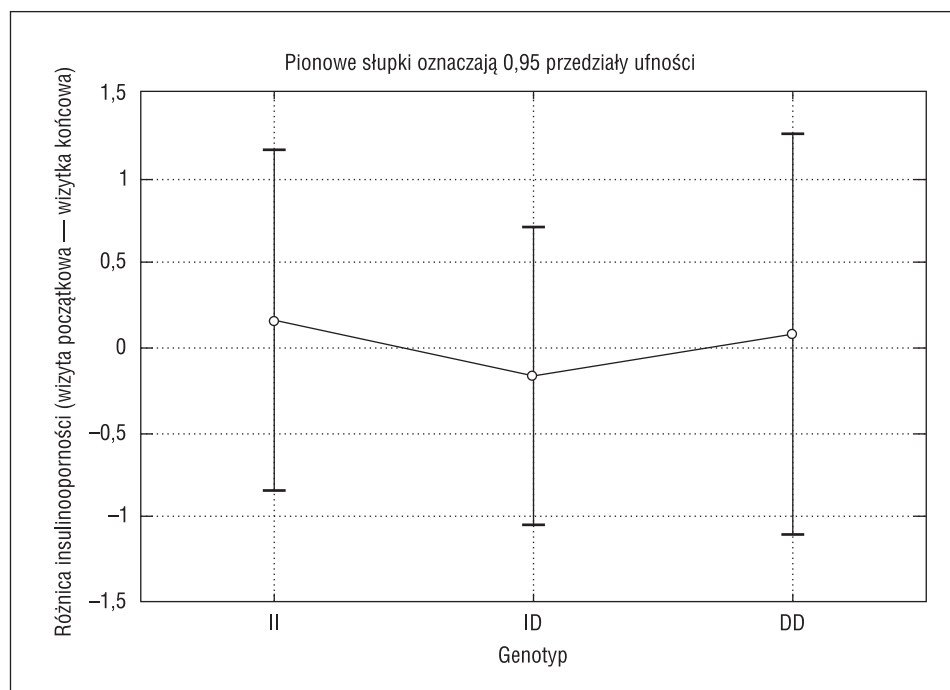
	Cała grupa (n = 55)	II (n = 16)	ID (n = 26)	DD (n = 13)
Glukoza_0 [mmol/l]	4,81 ± 0,64	4,78 ± 0,59	4,87 ± 0,68	4,78 ± 0,65
Glukoza_1 [mmol/l]	5,21 ± 1,15	5,08 ± 1,24	5,28 ± 1,08	4,99 ± 1,02
Glukoza_2 [mmol/l]	4,68 ± 0,71	4,56 ± 0,54	4,78 ± 0,87	4,72 ± 0,68
Insulina_0 [ $\mu$ U/ml]	15,5 ± 9,82	15,21 ± 8,93	15,47 ± 9,74	15,96 ± 12,02
Insulina_1 [ $\mu$ U/ml]	52,24 ± 51,24	49,62 ± 40,7	58,89 ± 64,5	41,06 ± 32,25
Insulina_2 [ $\mu$ U/ml]	16,69 ± 8,8	15,19 ± 6,21	17,41 ± 9,01	17,58 ± 11,8
Insulinooporność_0	3,33 ± 2,17	3,26 ± 2,03	3,3 ± 1,84	3,53 ± 3,05
Insulinooporność_1	12,9 ± 13,75	12,16 ± 10,86	14,85 ± 17,46 <sup>a</sup>	9,12 ± 7,11 <sup>a</sup>
Insulinooporność_2	3,53 ± 2,2	3,1 ± 1,38	3,85 ± 2,66	3,6 ± 2,38

Glukoza\_0 — glukoza na czczo przed leczeniem; Glukoza\_1 — glukoza 2 h po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; Glukoza\_2 — glukoza na czczo po leczeniu; Insulina\_0 — insulina na czczo przed leczeniem; Insulina\_1 — insulina 2 h po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; Insulina\_2 — insulina na czczo po leczeniu; Insulinooporność\_0 — insulinooporność na czczo przed leczeniem; Insulinooporność\_1 — insulinooporność 2 h po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; Insulinooporność\_2 — insulinooporność na czczo po leczeniu;  
<sup>a</sup>p = 0,026

**Rycina 2.** Zmiany insulinooporności po 8 tygodniach leczenia perindoprilem dla całej grupy badanej**Figure 2.** Change of insulin resistance after 8 week of treatment with perindopril for whole study group

kich chorych (ID *v.* II  $p = 0,016$ ; ID *v.* DD  $p = 0,007$ ), zaś po wyłączeniu osób z upośledzoną tolerancją glukozy i cukrzycą była istotnie statystycznie wyższa dla genotypu ID w porównaniu z genotypem DD ( $p = 0,026$ ). Między pacjentami z genotypami II i DD nie było istotnych różnic w przypadku wszystkich chorych, jak i w grupie bez nietolerancji glukozy i cukrzycy.

Stwierdzono także istotną dodatnią korelację ( $r = 0,427$ ,  $p = 0,0004$ ) pomiędzy insulinoopornością a wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) dla całej grupy 64 osób badanych (ryc. 4). Po podziale na poszczególne podgrupy korelację insulinooporności z BMI wykazano dla pacjentów określonych jako II ( $r = 0,782$ ,  $p = 0,0002$ ) i ID ( $r = 0,438$ ,  $p = 0,018$ ).



**Rycina 3.** Zmiany insulinooporności po 8 tygodniach leczenia perindoprilem po wyłączeniu osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą  
**Figure 3.** Change of insulin resistance after 8 week of treatment with perindopril excluding patients with glucose intolerance and diabetes

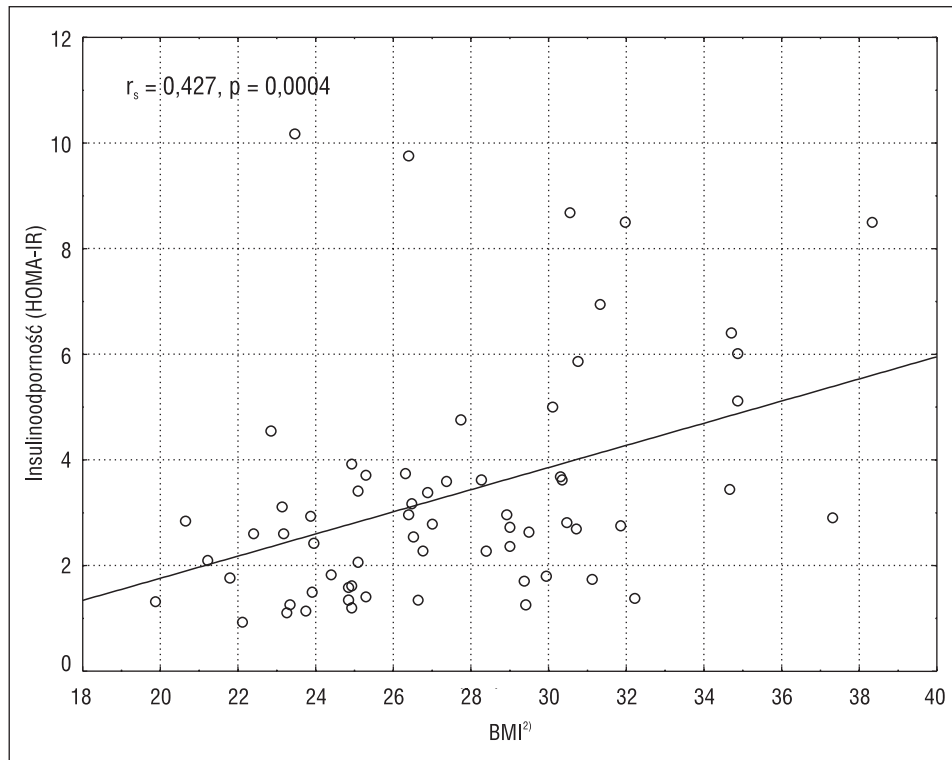
Ponadto wyjściowa insulinooporność korelowała ujemnie z wielkością redukcji ciśnienia skurczowego ( $r = -0,343$ ,  $p = 0,006$ ), rozkurczowego ( $r = -0,254$ ,  $p = 0,045$ ) i średniego ( $r = -0,285$ ,  $p = 0,023$ ) w ABPM uzyskanego po 8 tygodniach leczenia ACE-I (ryc. 5, 6). Dla pomiarów tradycyjnych korelacja ta nie uzyskała istotności statystycznej. Po podziale na poszczególne podgrupy korelację taką uzyskano jedynie dla redukcji ciśnienia skurczowego ( $r = -0,448$ ,  $p = 0,015$ ) i średniego ( $r = -0,381$ ,  $p = 0,041$ ) w ABPM dla genotypu ID (ryc. 7).

## Dyskusja

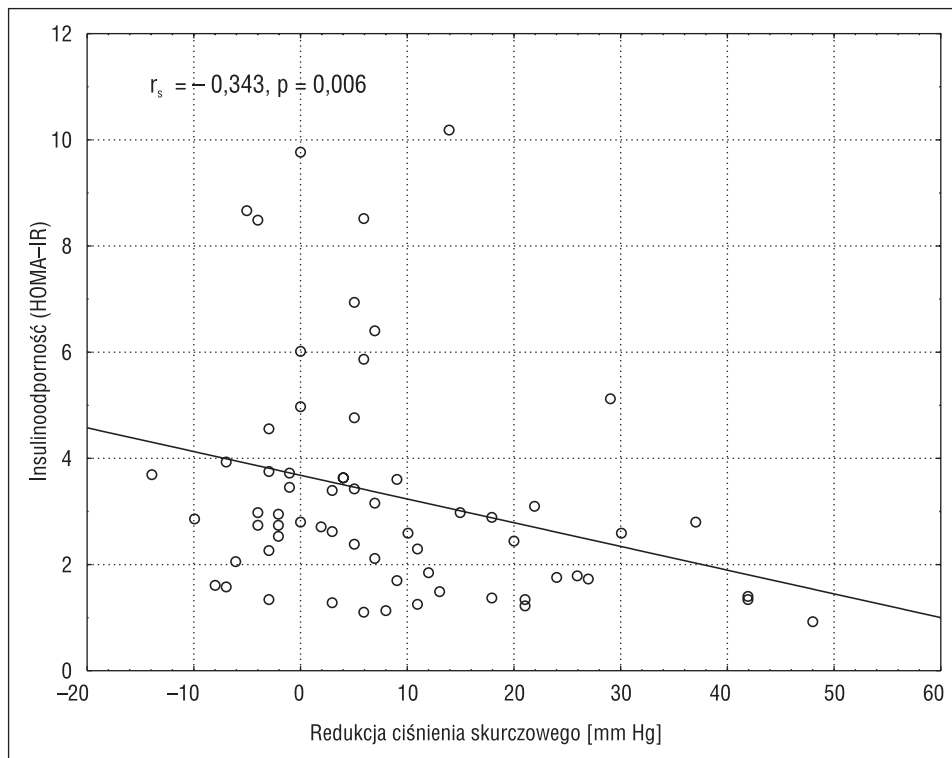
Zjawiska hiperinsulinemii i insulinooporności to istotne problemy w nadciśnieniu tętniczym. Jak już wspomniano wcześniej, insulinooporność pojawia się również u zdrowych członków rodzin pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [14]. Niektórzy autorzy twierdzą, że być może wyprzedza ona wystąpienie nadciśnienia [24], a na pewno często mu towarzyszy. Wykazano, że korzystny wpływ na poprawę insulinooporności wywierają ACE-I — zarówno u chorych z cukrzycą insulinozależną, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy, a według niektórych autorów także u osób zdrowych [10, 11, 25]. Wpływ ACE-I na insulinooporność jest wiązany z ich efektem wazodylatacyjnym, zwłaszcza w obrębie tkanki mięśniowej,

miejscu szczególnie związanym z utylizacją glukozy pośredniczonej przez insulinę [26]. Bierze się również pod uwagę lokalną kumulację bradykininy. Także zatrzymywanie potasu przez ACE-I jest postrzegane jako mechanizm mogący wpływać na poprawę insulinooporności. I wreszcie obniżenie stężenia krążących katecholamin pod wpływem ACE-I ma poprawiać wrażliwość tkanek na insulinę [11, 17].

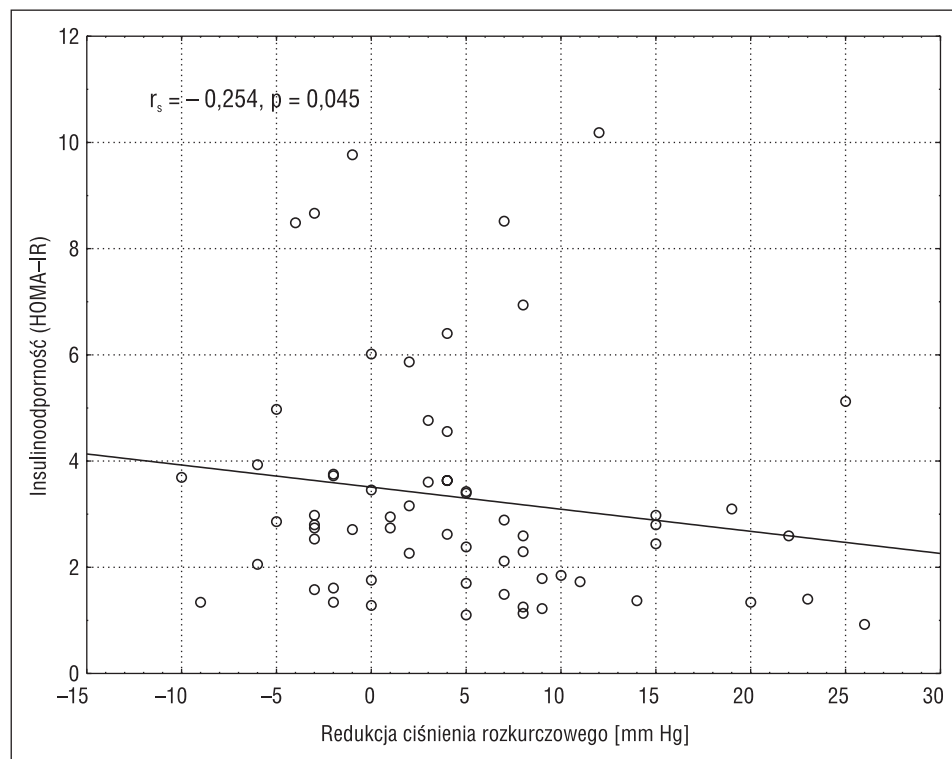
W badaniach własnych po 2 miesiącach leczenia perindoprilem w dawce 4–8 mg nie uzyskano istotnych różnic w poziomie insulinooporności w stosunku do wartości wyjściowych. Być może wybrano zbyt krótki okres terapii, aby widoczne zmiany insulinooporności mogły być odnotowane. Pollare i wsp. [11] w swej pracy uzyskali istotną poprawę wrażliwości tkanek na insulinę po 4 miesiącach terapii ACE-I. Z kolei w badaniu Allemanna i wsp. [10], w którym podawano fosinopril przez 3 tygodnie, choć obserwowano poprawę insulinooporności, nie były to zmiany istotne statystycznie. Wyniki te pozwalają wysunąć przypuszczenie, że dłuższy okres terapii mógłby spowodować bardziej nasilone zmiany wrażliwości tkanek na insulinę. Poza tym badanie Allemanna i wsp. dotyczyło osób zdrowych. Możliwe zaś, że u chorych na nadciśnienie tętnicze poprawa insulinooporności następuje wolniej. Niektórzy autorzy uważają, że przy ocenie insulinooporności istotna jest dieta, jaką pacjenci stosują na kilka dni przed badaniem. W pracy Allemanna, na 3 dni przed



**Rycina 4.** Korelacja pomiędzy insulinoopornością i BMI dla całej grupy badanej  
**Figure 4.** Correlation between insulin resistance and BMI for whole study group

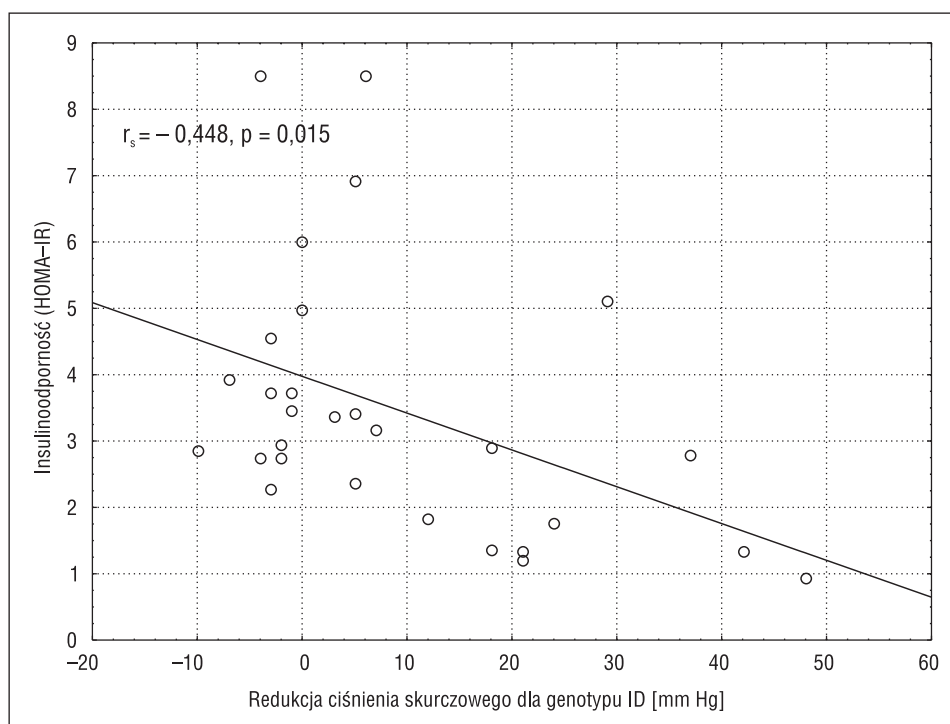


**Rycina 5.** Korelacja insulinooporności z wielkością redukcji ciśnienia skurczowego w ABPM uzyskanego po 8 tygodniach leczenia perindopilem  
**Figure 5.** Correlation between insulin resistance and systolic blood pressure reduction in ABPM after 8 week of treatment with perindopril



**Rycina 6.** Korelacja insulinooporności z wielkością redukcji ciśnienia rozkurczowego w ABPM uzyskanego po 8 tygodniach leczenia perindopilem

**Figure 6.** Correlation between insulin resistance and diastolic blood pressure reduction in ABPM after 8 week of treatment with perindopril



**Rycina 7.** Korelacja insulinooporności z wielkością redukcji ciśnienia skurczowego w ABPM uzyskanego po 8 tygodniach leczenia perindopilem dla genotypu ID

**Figure 7.** Correlation between insulin resistance and systolic blood pressure reduction in ABPM after 8 week of treatment with perindopril for ID genotype



wykonywaniem oznaczeń, u każdego badanego stosowano dietę 2500 kcal złożoną w 45% z węglowodanów, 40% z tłuszczów i 15% z białek [10]. W niniejszym badaniu nie stosowano podobnych ograniczeń, co być może miało wpływ na wyniki. Część autorów badających zagadnienie poprawy insulinooporności po leczeniu ACE-I, podobnie jak w prezentowanej pracy, nie znajduje takiego związku [12, 13]. Pojawia się też opinia, że choć ACE-I powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych, nie poprawiają przepływu, gdyż jednocześnie spada ciśnienie tętnicze [27]. Być może na rezultat ma wpływ także to, jakiego ACE-I użyto w badaniu — rozważa się możliwość, że poprawa wrażliwości tkanek na insulinę po leczeniu nie jest wynikiem efektu klasy [12, 27].

Niemniej jednak potencjalny wpływ leczenia ACE-I na insulinooporność może sugerować związek działania insuliny z aktywnością układu RAA, zasadne więc jest poszukiwanie zależności między polimorfizmami genów z zakresu tegoż układu a insulinoopornością. Ponadto wiadomo, że hiperinsulinemia i insulinooporność są czynnikami ryzyka wieńcowego. Poprzednie doniesienia naukowe wykazały również większą częstość występowania choroby wieńcowej z zawałem serca włącznie u pacjentów z obecnym allelem D w zakresie polimorfizmu I/D genu ACE [28, 29]. Pozwoliło to wysunąć przypuszczenie, że być może ogniwem łączącym polimorfizm genu ACE z chorobą niedokrwinną serca jest insulinooporność [16, 17]. Stąd dążenie do określenia, czy istnieje związek między któryś z genotypów a insulinoopornością. Uzyskane do tej pory wyniki nie są jednoznaczne. Perticone i wsp. [14] w swej pracy, po przebadaniu 200 osób z nadciśnieniem tętniczym i 96 osób zdrowych, otrzymali następujące rezultaty: chorzy z nadciśnieniem cechowali się wyższym poziomem insulinooporności niż osoby zdrowe, wśród zdrowych genotyp nie odgrywał istotnej roli w związku z insulinoopornością, natomiast w nadciśnieniu stwierdzono istotnie wyższy poziom insulinooporności u osób z genotypem DD. Z kolei Katsuyi i wsp. [16] wykazali, że spośród osób z prawidłowym wynikiem próby obciążenia glukozą, te z genotypem DD wykazują się największą insulinoopornością. W grupie pacjentów z cukrzycą insulinoopornością niezależną nie odnotowano różnic w wartościach insulinooporności pomiędzy genotypami. Należy dodać jednak, że w badaniu tym w grupie osób bez cukrzycy, homozygoty DD odznaczały się najniższymi wartościami BMI, co mogło przekładać się na większą insulinooporność. Jednak w innym badaniu, którym objęto 66 kobiet wyłącznie z nadwagą lub otyłością, wykazano także, że pacjentki będące homozygotami DD cechują się większą insulino-

opornością niż pozostałe. Ponadto stwierdzono, że zużycie glukozy w zastosowanej metodzie kłamry euglikemicznej było wyższe u kobiet z genotypem DD i ID niż u pacjentek z genotypem II [30]. Pannahlo i wsp. [17] przebadali 103 pacjentów z cukrzycą insulinoopornością oraz 533 osoby bez cukrzycy. Wyniki ich pracy wskazują na większą insulinooporność u homozygot DD wśród chorych z cukrzycą, zaś brak zależności między polimorfizmem genu ACE a insulinoopornością u osób zdrowych. Chiu i McCarthy [18] w badaniu przeprowadzonym z udziałem 25 Amerykanów pochodzenia afrykańskiego bez cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, wykazali, że osoby z allelem I odznaczają się większą insulinoopornością. Ograniczeniem tego badania jest fakt, że odnosi się ono tylko do jednej grupy etnicznej. W pracy przedstawiającej wyniki dotyczące chińskiej populacji 117 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i 361 osób zdrowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic insulinooporności pomiędzy poszczególnymi genotypami w obu grupach [31]. Yamamoto i wsp. [32], badając populację japońską z nadciśnieniem tętniczym, także nie wykazali związku między insulinoopornością a polimorfizmem genu ACE. Podobne wyniki prezentuje badanie Huanga i wsp. [33], choć dotyczyło ono chorych z cukrzycą insulinoopornością niezależną. U 84 pacjentów i 115 osób zdrowych z grupy kontrolnej nie znaleziono zależności pomiędzy insulinoopornością i genotypem ACE. Stwierdzono natomiast, że pacjenci z cukrzycą i genotypem DD mają istotnie wyższe stężenie glukozy na czczo i po obciążeniu glukozą w porównaniu z pozostałymi genotypami. Z kolei w badaniu Bonnetta i wsp. [34] w populacji osób zdrowych genotyp DD warunkował wyższe stężenie glukozy 2 godziny po obciążeniu glukozą.

Tak odmienne wyniki wywołują liczne dyskusje. Zwolennicy hipotezy, że allel I jest markerem insulinooporności odwołują się do prac, w których wykazano, że dożylny wlew angiotensyny II poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [17, 18]. W związku z tym, że aktywność ACE u homozygot DD jest największa, przyjmują oni także, że osoby te będą się odznaczać wyższym stężeniem angiotensyny II, a tym samym większą insulinoopornością. Mechanizm tego zjawiska zdaniem autorów ma polegać na zmianach w przepływie krwi przez poszczególne naczynia powodowanych przez angiotensynę II; obniżenie przepływu nerkowego wpływa na redukcję klirensu insuliny, zaś wzmożony przepływ przez mięśnie szkieletowe zwiększa tkankowe zużycie glukozy. Poza tym możliwe jest, że angiotensyna II wywiera bezpośredni biochemiczny efekt na insulinooporność poprzez komórkowe mechanizmy biorące

udział w utylizacji glukozy [17, 18, 30]. Ponadto Ryan i wsp. [30] wysuwają tezę, że wyższy poziom insulinooporności jest związany ze zwiększoną sztywnością ścian tętnic, które są mniej podatne na wazodylatację, a która to sztywność jest zwiększona u homozygot II. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań. Z kolei Katsuya i wsp. [16], na podstawie swojej pracy, wykluczają możliwość pośredniczenia zjawiska insulinooporności w związku choroby wieńcowej z genotypem DD. Uważają, że być może homozygoty DD mają większe szanse na przeżycie ewentualnego zawału serca ze względu na stwierdzoną przez nich mniejszą tendencję do otyłości, większą insulinowrażliwość i lepszy profil lipidowy w porównaniu z genotypami ID i II i stąd większa liczba pacjentów z chorobą wieńcową posiadających genotyp DD. Są to jednak tylko i wyłącznie spekulacje również wymagające dalszych badań.

Autorzy, którzy opowiadają się za związkiem genotypu DD z insulinoopornością używają nieco innych argumentów. Punktem wyjścia jest co prawda także stwierdzenie, że związane z tym genotypem podwyższone stężenie ACE może prowadzić do zwiększonej ilości angiotensyny II, jednak zjawisko to jest postrzegane jako prowadzące do powstawania insulinooporności. Pod uwagę bierze się wpływ angiotensyny II na oddziaływanie międzykomórkowe i mechanizmy receptorowe [14]. Ponadto stwierdzono, że polimorfizm genu *ACE*, a ściślej jego wariant DD, wiąże się z upośledzeniem wazodylatacji zależnej od śródbłonna u chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Zjawisko to miałoby odpowiadać za zmniejszony przepływ, a tym samym mniejsze zużycie glukozy, na obwodzie. Jako przyczynę tych zaburzeń wymienia się zmniejszenie stężenia bradykininy związanego z wyższą aktywnością ACE u osób z genotypem DD, a co za tym idzie — zmniejszenie uwalniania tlenu azotu odpowiedzialnego za rozszerzanie naczyń. Z drugiej strony sama insulinooporność jest postrzegana jako czynnik wpływający negatywnie na funkcję śródbłonna [7], a zatem możemy mieć tutaj do czynienia ze zjawiskiem błędnego koła. Bierze się pod uwagę także fakt, że lokalne podwyższenie stężenia angiotensyny II u homozygot DD może powodować miejscowy wzrost aktywności układu współczulnego, co będzie miało przełożenie na upośledzenie wazodylatacji w określonym obszarze [35].

W badaniach własnych nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowej insulinooporności między poszczególnymi genotypami. Wartości insulinooporności po 8 tygodniach leczenia także nie różnią się od siebie w sposób istotny statystycznie. Ponadto w porównaniu z wartościami wyjściowymi zmiana po leczeniu również nie jest znamieną statystycznie. Ta-

kie same wyniki uzyskano, gdy pod uwagę brano tylko i wyłącznie chorych z nadciśnieniem tętniczym bez nietolerancji glukozy czy cukrzycy. Interesujący okazał się jednak wynik insulinooporności oznaczonej 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy. Odnotowano istotnie wyższą insulinooporność w grupie ID w porównaniu z dwiema pozostałymi i to zarówno w przypadku wszystkich chorych, jak i po wykluczeniu osób z upośledzoną tolerancją glukozy i cukrzycą. Między pacjentami z genotypami II i DD nie ma istotnych różnic w przypadku wszystkich chorych oraz w grupie bez nietolerancji glukozy i cukrzycy, zauważyć należy jednak, że w odniesieniu do całej grupy homozygoty DD odznaczają się wyższą insulinoopornością niż homozygoty II. Po wyeliminowaniu osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą sytuacja się odwraca. Jest to związane zapewne z faktem, że w badanej populacji największą liczbę pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą, a tym samym wyższą insulinoopornością, stwierdzono właśnie wśród homozygot DD. Potwierdzają to także wyniki stężenia glukozy w surowicy krwi 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy. Dla wszystkich chorych, łącznie z osobami z nietolerancją glukozy i cukrzycą, stężenie to jest najwyższe dla osób z genotypem DD i jest ono istotnie statystycznie wyższe od stężenia glukozy u homozygot II. Wyniki dla podgrupy ID przyjmują wartości pośrednie. Po wykluczeniu z obliczeń osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą różnice te we wszystkich trzech podgrupach stają się nieistotne statystycznie. Byłoby to w pewnym stopniu zgodne z obserwacjami Huanga i wsp. [33], którzy opisali wyższe stężenia glukozy zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą u homozygot DD. Praca dotyczyła jednak wyłącznie pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Wysłunięto nawet hipotezę, że mechanizm gorszej tolerancji glukozy mógłby tłumaczyć związek pomiędzy allelem D a powikłaniami naczyniowymi cukrzycy. Gorszą tolerancję glukozy przez homozygoty DD autorzy tłumaczą natomiast faktem, że podwyższone stężenie ACE u tych osób prowadzi do zwiększonej degradacji bradykininy. Wcześniej wykazano, że podanie bradykininy powoduje obniżenie stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę insulinoniezależną [36].

W badaniach własnych insulinooporność koreluje dodatnio z BMI dla całej grupy badanej, a po podziale na genotypy — w podgrupach II i ID. Nie obserwuje się takiej korelacji dla genotypu DD. Prawdopodobnie wynika to również z faktu, że wśród badanych chorych w podgrupie DD obserwowano największą liczbę osób z nietolerancją glukozy czy cukrzycą, a co za tym idzie — z wyższą insulinoopornością, przy jednocześnie niskim BMI.

Interesującą obserwacją jest ujemna korelacja pomiędzy stopniem insulinooporności przed rozpoczęciem leczenia a wielkością redukcji ciśnienia w ABPM po 8 tygodniach terapii ACE-I. Wynik taki świadczy o tym, że pacjenci z wyjściowo wyższą insulinoopornością gorzej odpowiadają na leczenie hipotensyjne. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniej opisywanym związkiem hiperinsulinemii, będącej najczęściej efektem insulinooporności, z gorszą odpowiedzią na leczenie hipotensyjne [37]. Wyższe stężenia insuliny zaobserwowano u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze niż u osób zdrowych i chorych na nadciśnienie wtórne. Podobnie wyższe stężenie insuliny opisywano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym niż u chorych dobrze odpowiadających na terapię [37, 38]. Jak już wcześniej wspomniano, insulina powoduje pobudzenie układu współczulnego, poprzez zwiększenie retencji sodu w nerkach zwiększa objętość krwi krążącej, powoduje proliferację mięśni gładkich oraz wzrost stężenia wapnia zjonizowanego w komórkach. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego i choć, jak uważają niektórzy autorzy, insulina *per se* nie powoduje podwyższenia ciśnienia, zjawiska wtórne do hiperinsulinemii odpowiadają za rozwój nadciśnienia tętniczego [5, 6, 39, 40]. W zjawiskach tych, zwłaszcza aktywacji układu współczulnego, upatruje się również związku pomiędzy otyłością i nadciśnieniem, który jest dobrze udokumentowany zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [41]. Wiadomo także, że pacjenci z otyłością z reguły gorzej odpowiadają na leczenie hipotensyjne. Nie bez znaczenia dla terapii nadciśnienia pozostaje hiperinsulinemia i insulinooporność towarzyszące otyłości [39, 41, 42]. O tym, że nadmierna aktywacja współczulna spowodowana hiperinsulinemią może prowadzić do opornego nadciśnienia przekonują również wyniki pracy Mahfouda i wsp. [43] Autorzy oceniali pacjentów z opornym nadciśnieniem i insulinoopornością przed leczeniem i 3 miesiące po odnerwieniu współczulnym nerek. Terapia ta powodowała poprawę insulinooporności i istotną redukcję ciśnienia tętniczego, niezależnie od przyjmowanych leków hipotensyjnych. Ciekawostką na tle poprzednich badań może być praca Bonory i wsp. [44] Z ich obserwacji wynika, że wpływ na podwyższenie ciśnienia tętniczego ma wyłącznie insulinooporność, ale nie hiperinsulinemia. Chorzy z izolowaną hiperinsulinemią mają niższe ciśnienie tętnicze niż pacjenci z izolowaną insulinoopornością. W obu grupach zaobserwowano natomiast gorszy dobowy profil ciśnienia.

Hiperinsulinemia i insulinooporność pogarszają zatem efektywność leczenia hipotensyjnego, co po-

twierdzają badania własne. Być może w przyszłości terapię nadciśnienia tętniczego będzie się w pierwszej kolejności rozpoczynać od poprawy wrażliwości tkanek na insulinę, gdyż warunkuje to lepszą redukcję ciśnienia.

## Ograniczenia badania

Niniejsza praca, jak każda, posiada pewne ograniczenia metodologiczne. Niemniej jednak dołożono wszelkich starań, aby miały one jak najmniejszy wpływ na uzyskane wyniki.

Do badania kwalifikowano osoby z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, bez chorób towarzyszących. U kilku osób, po przeprowadzeniu doustnego testu obciążenia glukozą, stwierdzono nietolerancję glukozy lub cukrzycę, choć na podstawie wywiadu czy wcześniejszych badań nie można było tego przewidzieć. Pacjentów tych nie wykluczono z badania, jednak wyniki zaprezentowano zarówno dla całej grupy badanej, jak i dla grupy po wykluczeniu osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą.

W przypadku oznaczeń polimorfizmu genu ACE metodą PCR istnieje ryzyko nieprawidłowego zakwalifikowania genotypu ID jako DD. Dzieje się tak, ponieważ występuje tu zjawisko preferencyjnej amplifikacji krótszych fragmentów DNA, czyli allelu D. Stąd możliwość zaniżenia częstości występowania genotypu ID. Aby tego uniknąć, u osób określonych jako DD wykonano powtórne oznaczenie genotypu [22].

Ponadto insulinooporność w niniejszej pracy określano według modelu HOMA. Za bardziej precyzyjną uważa się metodę klamry euglikemicznej, jest ona jednak bardzo czasochłonna i uciążliwa dla pacjenta. Ponieważ oznaczenie insulinooporności wykonywano 2-krotnie (przed leczeniem i po nim), zdecydowano o wyborze łatwiejszej do wykonania procedury, co zapewniło współpracę chorych. Uzyskane wyniki insulinooporności dla całej grupy korelują dodatnio z BMI, co świadczy o ich wiarygodności.

Przy ocenie insulinooporności wpływ na wyniki może mieć nałóg palenia tytoniu u badanych pacjentów [45, 46]. W niniejszej pracy nie wykonywano osobnych oznaczeń dla palaczy i osób niepalących. Dodać jednak należy, że poszczególne podgrupy nie różniły się od siebie w sposób istotny statystycznie pod względem odsetka palaczy. Ponadto insulinooporność wiąże się z nadwagą i otyłością. W badanej grupie znacząca większość chorych nie była otyła, stąd stwierdzane u nich niższe wartości insulinooporności. Rezultaty te mogły mieć rów-

niez przełożenie na wielkość zmiany insulinooporności po leczeniu ACE-I. Jest bardzo prawdopodobne, że wpływ ACE-I na stopień insulinooporności jest znacznie wyższy u chorych z wyższą wyjściową insulinoopornością, a nieistotny u chorych z insulinoopornością zbliżoną do wartości prawidłowych.

## Wnioski

Stopień insulinooporności nie zależy od polimorfizmu I/D genu *ACE* i nie zmienia się istotnie po 2-miesięcznym leczeniu ACE-I. Wyjściowy stopień insulinooporności ujemnie koreluje z redukcją ciśnienia tętniczego po 8 tygodniach leczenia ACE-I.

## Streszczenie

**Wstęp** Hiperinsulinemia i insulinooporność, często obserwowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym, wiążą się z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Podobne właściwości przypisuje się genotypowi DD inercyjno/delecyjnego (I/D) polimorfizmu genu *ACE*. Celem pracy było oznaczenie i porównanie insulinooporności u badanych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym przed leczeniem i po leczeniu inhibitorem ACE z uwzględnieniem I/D polimorfizmu genu *ACE*.

**Materiał i metody** Do badania włączono 64 chorych (41 mężczyzn i 23 kobiety) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym, bez chorób towarzyszących. Średni wiek grupy badanej wynosił  $40,48 \pm 16,39$  roku. U wszystkich chorych pobrano próbki krwi do badań laboratoryjnych oraz analizy genetycznej (reakcja łańcuchowa polimerazy). Następnie włączono leczenie (perindopril w dawce 4 mg). W przypadku niezadowolającej kontroli ciśnienia po 4 tygodniach dawkę leku zwiększono do 8 mg/dobę. Przed włączeniem do badania oraz po 4 i 8 tygodniach terapii dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi metodą tradycyjną oraz ABPM. Po 8 tygodniach leczenia ponownie pobierano krew do oznaczeń laboratoryjnych.

**Wyniki** Rozkład genotypów przedstawiał się następująco: II —  $n = 17$  (27%), ID —  $n = 29$  (45%), DD —  $n = 18$  (28%). Nie zaobserwowano istotnych zmian w insulinooporności po 8 tygodniach leczenia inhibitorem ACE ani dla całej grupy ani dla poszczególnych genotypów. Natomiast wyjściowy stopień insulinooporności ujemnie korelował z redukcją ciśnienia tętniczego w ABPM dla całej grupy.

**Wnioski** Stopień insulinooporności nie zależy od polimorfizmu I/D genu *ACE* i nie zmienia się istotnie po 2-miesięcznym leczeniu perindoprilem. Wyjściowy stopień insulinooporności ujemnie koreluje z redukcją ciśnienia tętniczego po 8 tygodniach leczenia inhibitorem ACE.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, polimorfizm insercyjno/delecyjny, gen *ACE*, insulinooporność  
*Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 5, strony 299–311.*

## Piśmiennictwo

1. deFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
2. Krotkiewski M. Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med.* 1994; 23: 1393–1399.
3. Taylor S.I., Kadowaki T., Kadowaki K., Acci A., Cama A., McCeon C. Mutation in insulin receptor gene in insulin resistance patients. *Diabetes Care* 1990; 39: 22–30.
4. Flack J.M., Sowers J.R. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am. J. Med.* 1991; 91 (1A): 11S–21S.
5. Kern W., Peters A., Born J., Fehm H.L., Schultes B. Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia. *Metabolism* 2005; 54 (3): 391–396.
6. Bornfeldt K., Arnqvist H., Capron L. In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor I and insulin. *Diabetologia* 1992; 35: 104–108.
7. Wheatcroft S.B., Williams I.L., Shah A.M., Kearney M.T. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet. Med.* 2003; 20 (4): 255–268.
8. Miyazaki Y., Hirata A., Murakami H. Effects of aging on the insulin actions for the glucose metabolism and renal function in normotensives and essential hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1056–1064.
9. Nickenig G., Røling J., Strehlow K. Insulin induces upregulation of vascular AT<sub>1</sub> receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; 98: 2443–2460.
10. Allemann Y., Baumann S., Jost M. Insulin sensitivity in normotensive subjects during angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 42: 275–280.
11. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 868–873.
12. Petrie J.R., Morris A.D., Ueda S. i wsp. Trandolapril does not improve insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1882–1889.
13. Wiggam M.L., Hunter S.J., Atkinson A.B. i wsp. Captopril does not improve insulin action in essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1651–1657.
14. Perticone F., Ceravolo R., Iacopino S. i wsp. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in never-treated hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (1): 172–178.

15. Zingone A., Dominijanni A., Mele E. i wsp. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is associated with elevated fasting blood glucose levels. *Hum. Genet.* 1994; 94 (2): 207–209.
16. Katsuya T., Horiuchi M., Chen Y.D. i wsp. Relations between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15 (6): 779–782.
17. Panahloo A., Andres C., Mohamed-Ali V., Gould M.M. i wsp. The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism. A candidate gene for insulin resistance? *Circulation* 1995; 92 (12): 3390–3393.
18. Chiu K.C., McCarthy J.E. The insertion allele at the angiotensin I-converting enzyme gene locus is associated with insulin resistance. *Metabolism* 1997; 46 (4): 395–399.
19. Cifkova R., Erdine S., Fagard R. i wsp. ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee: Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J. Hypertens.* 2003; 21 (10): 1779–1786.
20. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. i wsp. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J. Hypertens.* 2003; 21 (5): 821–848.
21. Lahiri D.K., Bye S., Nurnberger J.I. Jr, Hodes M.E., Crisp M. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than nine other methods tested. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 1992; 25 (4): 193–205.
22. Straburzyńska-Migaj E., Ochotny R., Chmara E., Jabłeczka A., Straburzyńska-Lupa A., Cieśliński A. Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 103–110.
23. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28 (7): 412–419.
24. Tezcan H., Yavuz D., Toprak A. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patients. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003; 4 (2): 119–123.
25. Jauch K.W., Hartl W., Guenther B., Wicklmayr M., Rett K., Dietze G. Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 1987; 17: 448–454.
26. Dietze G.J., Henriksen E.J. Angiotensin-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008; 9 (2): 75–88.
27. Santoro D., Natali A., Palombo C. i wsp. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 181–191.
28. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., Kreutz R. i wsp. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 706–711.
29. Cambien F., Poirier O., Lecerc L. i wsp. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
30. Ryan A.S., Nicklas B.J., Berman D.M., Ferrell R.E. The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care* 2001; 24 (9): 1646–1652.
31. Jeng J.R., Shieh S.M., Harn H.J., Lee M.M.S., Sheu W.H.H., Jeng C.Y. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in patients with hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 963–968.
32. Yamamoto J., Kageyama S., Sakurai T. i wsp. Insulin resistance and angiotensin converting enzyme polymorphism in Japanese hypertensive subjects. *Hypertens. Res.* 1999; 22 (2): 81–84.
33. Huang X.H., Rantalaiho V., Wirta O. i wsp. Relationship of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism to glucose intolerance, insulin resistance, and hypertension in NIDDM. *Hum. Genet.* 1998; 102: 372–378.
34. Bonnet F., Patel S., Laville M. i wsp. European Group for the Study of Insulin Resistance Relationship Between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk Study Group. Influence of the ACE gene insertion/deletion polymorphism on insulin sensitivity and impaired glucose tolerance in healthy subjects. *Diabetes Care* 2008; 31 (4): 789–794.
35. Perticone F., Ceravolo R., Maio R. i wsp. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31 (4): 900–905.
36. Wicklmayr M., Dietze G., Guenther B., Boettger I., Mayer L., Janetschek P. Improvement of glucose assimilation and protein degradation by bradykinin in maturity onset diabetics and surgical patients. W: Fuji S., Moriya H., Suzuki T. (red.). *Kinins II.* Plenum, New York 1979; 569–576.
37. Głuszek J., Raszeja-Wanic B., Stachowiak I. i wsp. Charakterystyka kliniczna chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie hipotensyjne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996; 96: 570–576.
38. Modan M., Almog S., Fuschs Z., Chelrit A., Lusky A., Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 17: 565–573.
39. Berne C. Insulin resistance in hypertension — a relationship with consequences? *J. Intern. Med. Suppl.* 1991; 735: 65–73.
40. Bönner G. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 (supl. 2): 39–49.
41. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S., Rizos Z., Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res.* 2010; 33 (5): 386–393.
42. Horký K. The hypertensive metabolic syndrome. *Vnitr. Lek.* 1993; 39 (9): 836–843.
43. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I. i wsp. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123 (18): 1940–1946.
44. Bonora E., Capaldo B., Perin P.C. i wsp. Group of Italian Scientists of Insulin Resistance (GISIR): Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18 (9): 624–631.
45. Facchini F.S., Hollenbeck C.B., Jeppesen J., Chen Y.D., Reaven G.M. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128–1130.
46. Reaven G.M., Tsao P.S. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1044–1047.